



Возможности небулайзерной терапии бронхиальной астмы

Е.П. Терехова¹, О.С. Бодня¹, Д.В. Терехов², Н.М. Ненашева¹

Адрес для переписки: Екатерина Петровна Терехова, e.p._terekhova57@mail.ru

Преимуществом ингаляционной терапии, эффективность и безопасность которой сегодня не вызывают сомнения, является доставка лекарственного средства непосредственно в дыхательные пути. В ряде случаев применение небулайзеров – единственный способ доставить препарат в патологический очаг. Применение небулайзеров существенно расширяет возможности лечения бронхиальной астмы в домашних условиях, уменьшает потребность в госпитализации, предотвращает развитие тяжелых обострений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, небулайзерная терапия, небулайзер

Введение

Бронхиальная астма (БА), распространенность которой увеличивается во многих развивающихся странах, остается глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей все возрастные группы. В мире насчитывается около 300 млн пациентов с БА. Заболевание наносит непоправимый ущерб системе здравоохранения и обществу из-за снижения количества дней трудоспособности и проявлений неблагоприятия в семье, особенно когда речь идет о БА у детей [1].

Несмотря на появление новых препаратов и постоянное совершенствование лечебных стратегий и профилактических мероприятий, ряд вопросов, касающихся адекватной терапии БА, остается нерешенным.

Согласно клиническим рекомендациям, основной способ введения лекарственных средств при БА ин-

галяционный [2]. Преимущество ингаляционной терапии заключается в доставке лекарственного препарата непосредственно в дыхательные пути. Наблюдаемые при этом быстрый положительный эффект, высокая местная концентрация препарата и низкая системная концентрация определяют высокий терапевтический индекс (отношение желательных и нежелательных эффектов) и безопасность лекарственного средства. Как известно, при ингаляционном способе введения лекарственных средств их проникновение через слизистую оболочку дыхательных путей происходит в 20 раз быстрее, чем при пероральном приеме. Терапевтический эффект препарата в форме аэрозоля достигается при меньшей дозе вещества за счет большей суммарной площади воздействия [3].

Залогом успешной ингаляционной терапии служит не только

правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение ингаляционной технике пациента, выбор оптимальной системы доставки препарата [4]. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным, доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [5].

К основным типам систем доставки относятся дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), жидкостные ингаляторы (soft mist inhalers) и небулайзеры.

Несмотря на то что ДАИ и ДПИ эффективные, удобные и недорогие устройства для проведения ингаляционной терапии, некоторые пациенты не способны правильно использовать их. Небулайзерная терапия у данной категории больных эффективнее, чем терапия с использованием портативных устройств.

Небулайзеры решают проблемы координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекарственного вещества в дыхательных путях, обеспечивая тем самым гарантированное поступление в легкие достаточной дозы препарата.

Производство ингаляционных устройств для вдыхания паров эфирных масел началось еще в XVIII в., а в начале XIX в. похо-



жие ингаляторы использовались для лечения пациентов с туберкулезом [6]. Механические насосы для генерации потока газа с целью распыления жидких лекарственных форм были разработаны в XIX в.: в 1858 г. J. Sales-Guyons сконструировал первый ингаляционный аппарат, превращавший в аэрозоль (туман) водные растворы лекарственных средств. В качестве распыляющей силы использовался сжатый воздух, подаваемый ручным насосом [7].

Термин «небулайзер» (от лат. *nebula* – облачко), впервые примененный в 1872 г. [8], уже в 1874 г. упоминался в словарях как «инструмент для превращения жидкости в мелкодисперсный аэрозоль, особенно для медицинских целей» [9].

В 1908 г. Я.М. Копылов разработал ряд аппаратов для ингаляции. В частности, присоединив к распылителю надставную трубку, он добился отделения крупных частиц от мелких, что обеспечивало получение мелкодисперсной взвеси. Этот прибор можно считать одним из первых небулайзеров, напоминающих современные модели, хотя в нем и использовался ручной привод подачи воздуха [10]. Первый небулайзер с электроприводом Pneumostat появился лишь в 1930-х гг.

Небулайзерная терапия

Это метод ингаляционной терапии, основанный на эффекте преобразования жидких форм лекарственных препаратов в мелкодисперсную фракцию. Небулайзерная терапия – самый эффективный способ ингаляционной терапии и доставки лекарственного средства непосредственно в дыхательные пути. Наиболее широкое применение небулайзерная терапия получила у пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Однако этим сфера применения небулайзерной терапии не ограничивается. Ее можно использовать и у больных острыми респираторными заболеваниями

ми (ринит, ларингит, фарингит). Небулайзеры применяются при профессиональных болезнях певцов, учителей, шахтеров, химиков. Использование небулайзеров в домашних условиях на ранних этапах терапии бронхообструктивного синдрома снижает число случаев, требующих госпитализации [11].

Ингаляционную небулайзерную терапию отличают простота, доступность, необременительность и возможность проведения как в домашних условиях, так и в условиях стационара. Небулайзеры обеспечивают доставку в дыхательные пути больного разнообразных препаратов, при необходимости в высоких дозах.

Как видно из табл. 1 (рекомендации Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине (International Society for Aerosols in Medicine, ISAM) 2011 г.), небулайзеры могут быть использованы у пациентов с плохой и хорошей координацией вдоха с активацией ингалятора независимо от величины создаваемого инспираторного потока [12].

Цели и задачи

Цель небулайзерной терапии – достижение максимального местного терапевтического эффекта в дыхательных путях в отсутствие побочных эффектов или при их незначительных проявлениях.

К основным задачам небулайзерной терапии относятся:

- уменьшение бронхоспазма;
- улучшение дренажной функции дыхательных путей;
- санация верхних дыхательных путей и бронхиального дерева;
- уменьшение отека слизистой оболочки;
- снижение активности воспалительного процесса;
- доставка лекарственного средства в альвеолы;
- воздействие на местные иммунные реакции;
- улучшение микроциркуляции;
- защита слизистой оболочки от действия аллергенов.

Преимущества и недостатки

Высокая клиническая эффективность небулайзерной терапии обусловлена:

- отсутствием необходимости координации вдоха с ингаляцией;
- возможностью введения высокой дозы лекарственного вещества;
- небольшой фракцией препарата, оседающего в полости рта и глотки;
- простотой выполнения ингаляции для детей, пожилых и тяжелых больных;
- отсутствием фреона и других пропеллентов;
- возможностью включения в контур подачи O₂ и контур искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- удобством применения.

В клинической практике к преимуществам небулайзерной терапии относят:

Таблица 1. Корректный выбор ингаляционного устройства для пациентов с хорошей и плохой координацией вдоха с активацией ингалятора

Хорошая координация вдоха с активацией ингалятора		Плохая координация вдоха с активацией ингалятора	
скорость инспираторного потока			
≥ 30 л/мин	< 30 л/мин	≥ 30 л/мин	< 30 л/мин
ДАИ	ДАИ	ДАИ + спейсер	
ДАИ-АВ		ДАИ-АВ	
ПИ		ПИ	
Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер

Примечание. Скорость инспираторного потока можно определить по кривой «поток – объем» во время спирометрии либо с помощью приборов, аналогичных IN-Check Dial. ПИ – порошковый ингалятор.



- максимально быстрое купирование приступов удушья и затруднения дыхания;
- использование при жизнеугрожающих симптомах;
- редкие и минимально выраженные побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы;
- применение на всех этапах оказания медицинской помощи (скорая помощь, поликлиника, стационар, домашняя помощь) [13].

Недостатки небулайзерной терапии сводятся к следующему:

- 1) для работы компрессорных небулайзеров необходимы источник энергии и компрессор;
- 2) иногда время ингаляции значительно увеличивается;
- 3) ультразвуковые небулайзеры не рекомендованы для ингалирования суспензий;
- 4) функциональные характеристики (эмитируемая доза и размеры частиц) могут существенно различаться для разных приборов;
- 5) в компрессорных небулайзерах часть лекарственного средства теряется, диспергируясь в окружающую среду во время выдоха, при этом окружающие лица и медицинский персонал подвергаются воздействию этого лекарственного препарата;
- 6) из-за потерь лекарственного средства во многих пневматических компрессорных ингаляторах некоторый объем раствора не диспергируется (так называемый мертвый объем);
- 7) при недостаточно тщательной обработке небулайзера существует риск бактериального загрязнения;
- 8) более поздние виды небулайзеров (вибрационные электронно-сетчатые небулайзеры) имеют высокую стоимость [12].

Показания и противопоказания

Показания к применению небулайзерной терапии подразделяют:

- 1) на абсолютные:
 - ✓ невозможность доставки лекарственного препарата в ды-

хательные пути любым другим ингалятором;

- ✓ необходимость доставки препарата в альвеолы;
 - ✓ быстрое достижение лечебного эффекта;
 - ✓ скорость инспираторного потока менее 30 л/мин;
 - ✓ неспособность пациента задерживать дыхание более чем четырех секунд [14];
- 2) относительные:
 - ✓ недостаточная эффективность базисной терапии и необходимость введения более высоких доз препаратов с бронхолитическим эффектом;
 - ✓ плановая терапия персистирующей БА средней и тяжелой степени, когда контроль над заболеванием на фоне базисной терапии в стандартных дозах труднодостижим;
 - ✓ качество первого выбора при лечении средней степени тяжести и тяжелого обострения БА, затяжного приступа, при жизнеугрожающих симптомах;
 - ✓ качество первого выбора в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ (среднетяжелого и тяжелого течения);
 - ✓ значение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 35% должного значения;
 - ✓ хороший клинический эффект и прирост ОФВ₁ на 12% и пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 15% через неделю после пробного курса небулайзерной терапии в стационарных или амбулаторных условиях [14].

Противопоказания к проведению небулайзерной терапии ограничиваются:

- легочными кровотечениями и спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы легких;
- сердечной аритмией и сердечной недостаточностью;
- индивидуальной непереносимостью ингаляционной формы медикаментов.

Эффективность

Эффективность ингаляционной терапии зависит прежде всего от дозы аэрозоля, оседающего в различных отделах дыхательных путей, и определяется:

- дисперсностью аэрозоля (соотношением частиц в аэрозоле по размеру);
- производительностью распылителя (количеством аэрозоля, образующегося в единицу времени);
- плотностью аэрозоля (содержанием распыляемого вещества в 1 л аэрозоля);
- жизненной емкостью легких больного;
- потерями препарата во время ингаляции [15].

Памятка врачу

Согласно рекомендациям ERS и ISAM, назначая ингаляционную терапию через небулайзер, врач должен:

- 1) выбирать небулайзер исходя из рекомендаций производителя и вида лекарственного средства, которое предполагается ингалировать;
- 2) выбирать компрессор, который может применяться с данным небулайзером;
- 3) помнить, что ингаляции через пневматический компрессорный небулайзер следует прекращать при появлении шипящих звуков;
- 4) использовать лицевую маску при невозможности ингаляций через мундштук;
- 5) предоставлять пациенту следующую информацию: промывать небулайзер необходимо после каждого использования, при промывке электронно-сетчатых небулайзеров не следует прикасаться к сити во избежание повреждений, заменять небулайзер на новый в соответствии со сроками, указанными в инструкции производителя [12].

Технические аспекты небулайзерной терапии

В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль,



различают три основных типа небулайзеров:

- 1) компрессорные (струйные), использующие струю газа (воздух или кислород);
- 2) ультразвуковые, использующие энергию колебаний пьезокристалла;
- 3) мембранные (mesh), использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция [16, 17].

В компрессорных ингаляторах генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом. Такие приборы состоят из компрессора, обеспечивающего поток газа, и небулайзерной камеры, в которой жидкость распыляется. Небулайзер отличается от обычного ингалятора наличием специальной отражательной заслонки, избирательно удаляющей крупные частицы. Эта важная часть небулайзера определяет его основные характеристики. Принцип работы струйного небулайзера основан на законе Бернулли. Воздух из компрессора проходит через специальное отверстие небольшого размера (отверстие Вентури), на выходе из которого давление падает. Это приводит к увеличению скорости поступления газа и засасыванию жидкости через микротрубочки из резервуара. При соприкосновении жидкости и воздушного потока образуется аэрозоль. Крупные частицы оседают на заслонке и стенках камеры, подвергаясь повторному распылению. Мелкие частицы (1–5 мкм) поступают в дыхательные пути. Как правило, количество респираторной фракции составляет не менее 50% общей аэрозольной мощности прибора. Рекомендуемый объем жидкости для распыления в большинстве небулайзеров – 2–5 мл. Растворы для ингаляций должны быть приготовлены на основе физиологического раствора (0,9%-ного раствора хлорида натрия) или специального раствора для лекарственного средства с соблюдением правил антисептики. Для этих

целей запрещается использовать водопроводную, кипяченую, дистиллированную воду, а также гипо- и гипертонические растворы. Скорость подачи газа в небулайзерах составляет 6–10 л/мин, время распыления – 5–10 минут.

Различают три основных типа компрессорных небулайзеров: конвекционные (обычные) с постоянным выходом аэрозоля; активируемые вдохом (эффект Вентури); синхронизированные с дыханием (дозиметрические).

Основной недостаток обычного (конвекционного) небулайзера, работающего в постоянном режиме, заключается в том, что генерация аэрозоля происходит в фазе вдоха и выдоха больного. Значительная часть аэрозоля попадает в атмосферу (около 60–70%) и лишь относительно небольшая в легкие. По мнению экспертов ERS, конвекционные струйные небулайзеры менее эффективны по сравнению с другими системами доставки лекарственного средства [12]. При их использовании имеют место достаточно большие потери препарата и длительное время ингаляции. Удлинение времени ингаляции (более 10 минут) способно снизить приверженность больного лечению. Однако благодаря надежности, простоте в обслуживании и невысокой стоимости конвекционные струйные небулайзеры до сих пор широко используются, особенно в лечебных учреждениях. Кроме того, такие небулайзеры легко встраиваются в дыхательный контур у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, что делает приборы незаменимыми в отделениях интенсивной терапии.

Небулайзеры, активируемые вдохом (небулайзеры Вентури), продуцируют аэрозоль на протяжении всего дыхательного цикла, однако высвобождение аэрозоля усиливается во время вдоха [9, 18]. Подобный эффект достигается за счет поступления дополнительного потока воздуха во время вдоха через специальный клапан в область продукции аэрозоля. Общий поток усиливается, что

приводит к увеличению образования аэрозоля. Во время выдоха клапан закрывается, выдох больного проходит по отдельному пути, минуя область продукции аэрозоля. Таким образом, соотношение выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха увеличивается, повышается количество вдыхаемого препарата, снижаются его потери, сокращается время небулизации [11]. Например, небулайзеры серии CompAir C28, C29, C30 компании OMRON Healthcare (Япония) характеризуются уникальным строением небулайзерной камеры: благодаря технологии виртуальных клапанов (VVT – Virtual Valve Technology) потери лекарственного средства сведены к минимуму, обработка камеры не вызывает затруднений. Небулайзеры Вентури не требуют мощного компрессора (достаточно скорости потока 4–6 л/мин). Недостатками приборов данного типа являются зависимость от инспираторного потока пациента и медленная скорость продукции аэрозоля при использовании вязких растворов.

Небулайзеры, синхронизированные с дыханием (дозиметрические небулайзеры), производят аэрозоль только во время фазы вдоха. Генерация аэрозоля во время вдоха обеспечивается электронными сенсорами потока либо давления. Теоретически значение соотношения выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха может достигать 100:0 [9, 18]. Преимуществом дозиметрического небулайзера считается уменьшение потерь препарата во время выдоха. Тем не менее в клинической практике во время выдоха препарат может попадать в атмосферу, поскольку не полностью оседает в легких. Как правило, в комплект поставки небулайзера помимо компрессора и камеры для распыления входят дополнительные насадки (мундштуки, лицевая маска, носовые канюли) и соединительные трубки. Лицевая маска используется для облегчения ингаляции у тяжелых больных и детей до трех-четырех лет. Дозиметрические



Таблица 2. Рекомендуемые технические характеристики компрессорных небулайзеров

Показатель	Рекомендуемое значение
Размер частиц аэрозоля	> 50% должны быть в диапазоне 1–5 мкм
Остаточный объем препарата	≤ 1 мл
Время ингаляции	≤ 15 мин (для объема 5 мл)
Поток газа	≤ 10 л/мин
Рабочее давление	2–7 бар
Производительность	≥ 0,2 мл/мин
Объем камеры	≥ 5 мл

небулайзеры имеют неоспоримые преимущества перед другими типами приборов при ингаляции дорогостоящих препаратов, поскольку потери лекарственного средства снижаются до минимума. Недостатком таких систем является их высокая стоимость.

При выборе модели компрессорного устройства следует руководствоваться техническими характеристиками, указанными в европейских стандартах небулайзерной терапии prEN 13544–1 (табл. 2).

Ультразвуковые небулайзеры, в которых распыление обеспечивается высокочастотной вибрацией пьезоэлектрических кристаллов, состоят из источника ультразвуковых колебаний и собственно небулайзера. Размер частичек генерируемого аэрозоля определяется частотой колебаний пьезокристалла. Большая часть образующихся в них частиц имеет относительно крупные размеры и оседает в проксимальных отделах бронхов. С помощью этих устройств можно распылять большие объемы жидкости (20–30 мл за 20–25 минут), что требуется при проведении диагностических исследований (в частности, для получения индуцированной мокроты). Ультразвуковые ингаляторы не рекомендуются применять для ингаляций суспензий лекарственных средств (например, глюкокортикостероидов (ГКС)) [19] и препаратов, характеризующихся высокой вязкостью (антибиотики, муколитики). Как правило, ультразвуковые ингаляторы

дорогостоящи и менее долговечны из-за износа пьезокристалла. Электронно-сетчатые небулайзеры, относящиеся к последним достижениям медицинской техники с использованием нанотехнологии, практически бесшумны, как ультразвуковые небулайзеры. Спектр используемых препаратов широк. Раньше этим отличались только компрессорные небулайзеры. Благодаря уникальной mesh-технологии (от англ. *mesh* – сетка, отверстие, ячейка сетки) препараты не разрушаются под воздействием ультразвука. Результаты проведенных исследований подтвердили эффективность доставки препаратов, распыляемых с помощью ультразвуковых небулайзеров, и суспензии ГКС.

Принцип действия сетчатого ингалятора следующий. Сетка совершает колебания на низких частотах, и на ее поверхность попадает лекарственный препарат. Mesh-мембрана служит просеивающим элементом, через который проходят микрочастицы лекарственного вещества. Недостатки сетчатых ингаляторов в том, что они более сложны в обслуживании и требуют обработки после каждого использования в целях профилактики колонизации микроорганизмов, а также во избежание скопления остатков лекарственных средств и закупорки ими отверстий (особенно при небулизации суспензий). Кроме того, в таких ингаляторах не используются вещества на масляной основе и эфирные масла. Среди плюсов – малые габариты, бесшумная работа, возможность применения антибиотиков, протеинов, липосом. При использовании таких приборов значительно сокращается время ингаляции, ее можно проводить под любым углом наклона, даже горизонтально. Колебания низкой частоты, используемые в данном типе ингалятора для расщепления лекарственного средства, позволяют сохранить структуру сложных органических веществ [20].

Обычно при небулайзерной терапии применяют мундштуки. Однако при лечении больших

с тяжелым обострением, нарушением сознания или грудных детей могут потребоваться лицевые маски. Лицевая маска – не просто соединение между небулайзером и пациентом. Для определенного вида небулайзера предназначена своя маска. Так, чтобы обеспечить оптимальную доставку лекарственного вещества в легкие, маска для клапанного небулайзера должна плотно прилегать к лицу [21]. Напротив, маска для небулайзера без клапана не должна плотно прилегать к лицу, но в ней должны быть вентиляционные отверстия, препятствующие оседанию препарата на коже лица и попаданию в глаза [22, 23]. Усовершенствованный дизайн лицевой маски позволяет увеличить ингалируемую массу лекарственного средства, одновременно снизив депонирование на лице и в глазах [24]. Необходимо помнить об анатомических различиях дыхательных путей взрослых и детей. Это отражается на дозе получаемого препарата. У детей раннего возраста используются маски соответствующего размера, после трех лет целесообразно применять мундштук, а не маску. При использовании маски у детей старшего возраста доза ингалируемого вещества снижается за счет относительно больших размеров их носоглотки [11].

Сравнительные характеристики разных типов небулайзеров представлены в табл. 3. Обратите внимание: такой параметр небулайзера, как мобильность, не основополагающий. Дело в том, что ряд моделей струйных небулайзеров имеют компактные размеры и работают от аккумуляторов. В то же время некоторые (особенно профессиональные) ультразвуковые системы не подпадают под понятие «мобильность», которой, впрочем, от них и не требуют. Как видно из табл. 3, в настоящее время востребованы струйные небулайзеры с активируемым клапаном вдоха (включая небулайзеры с технологией виртуальных клапанов) и мембранные небулайзеры [3].



Таблица 3. Сравнительная характеристика разных типов небулайзеров

Параметр	Струйные			Ультразвуковые	
	конвекционные	с активируемым клапаном вдоха, в том числе VVT-технология	дозиметрические	обычные	мембранные (mesh)
Эффективность	+	++	+++	++	++
Объем камеры, мл	7–13 мл	6–10	6–8	5–150	7–8
Производительность, мл/мин	0,2–0,5	0,3–0,5	0,3–0,6	0,2–3,0	0,2–0,3
Остаточный объем, мл	до 1,0	до 0,7	до 0,7	до 2	до 0,3
Мобильность	Низкая	Низкая	Низкая	Высокая	Высокая
Небулизация суспензий	Да	Да	Да	Нет	Да
Небулизация пептидных препаратов	Да	Да	Да	Нет	Да
Цена	Умеренная	Умеренная	Высокая	Умеренная	Высокая

Выбирая небулайзер, нужно учитывать условия, в которых он будет эксплуатироваться (в стационаре, дома, в дороге, на работе), его характеристики (портативность, вес, уровень производимого шума), продолжительность использования, количество пользователей и их возраст, а также заболевание и препараты [25]. Преимущества и недостатки разных типов небулайзеров представлены в табл. 4.

Функциональные характеристики небулайзеров могут существенно различаться. При использовании бронходилататоров эти различия скорее всего не имеют клинической значимости, поскольку препараты характеризуются широким терапевтическим «окном». Однако при использовании лекарственных средств с узким терапевтическим «окном» важно выбирать прибор, который будет клинически эффективен. При лицензировании нового препарата, предназначенного для небулизации, обычно приводятся рекомендации по его применению с определенным видом небулайзера. Это снижает вероятность колебаний доставляемой дозы.

Современные лекарственные препараты, используемые для небулайзерной терапии

Для проведения небулайзерной терапии используются только специально предназначенные для этих целей растворы лекарственных средств, разрешенные к при-

менению Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации. При этом даже маленькая частица раствора в аэрозоле сохраняет все лекарственные свойства вещества, сами растворы не вызывают повреждения слизистой оболочки бронхов и альвеол, а упаковка в виде флаконов или небул позволяет удобно дозировать препараты как в условиях стационара, так и в домашних условиях.

К основным препаратам, используемым для небулайзерной терапии обструктивных заболеваний легких, относятся бронходилататоры – короткодействующие бета-2-агонисты (сальбутамол, фенотерол), короткодействующие антихолинергические препараты (ипратропия бромид), их комби-

нации (сальбутамол/ипратропия бромид, фенотерол/ипратропия бромид), которые по сравнению с теофиллинами считаются более сильными бронходилататорами и характеризуются меньшим числом побочных эффектов. Кроме того, при обструктивных заболеваниях легких нередко применяется небулайзерная терапия ГКС (будесонид (суспензия), беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат). В педиатрической практике используют кромоглициевую кислоту.

Важный момент: категорически запрещается ингалировать с помощью небулайзера:

- все растворы, содержащие масла (опасно для здоровья!). Для ингаляции паров масляных растворов предназначены паровые ингаляторы;

Таблица 4. Преимущества и недостатки разных типов небулайзеров

Тип небулайзера	Преимущества	Недостатки
Компрессорные	Использование любых лекарственных препаратов Относительная дешевизна Большой выбор моделей	Повышенный уровень шума Громоздкость
Ультразвуковые	Компактность (некоторые модели) Бесшумность Большой объем камеры Высокая производительность (мл/мин)	Большой остаточный объем Разрушение некоторых препаратов (суспензии) под действием ультразвуковой волны
Mesh-небулайзеры (мембранные)	Портативность (самый маленький небулайзер в мире) Бесшумность Применение любых лекарственных средств Проведение ингаляции лежа Более экономное расходование лекарства Меньшая продолжительность ингаляции	Возможность засорения микроотверстий мембраны частицами аэрозоля при несоблюдении правил эксплуатации Более тщательный уход Высокая цена



- взвеси – отвары и настои трав, микстуры от кашля, растворы для полоскания. Ингаляция этих средств с помощью небулайзера абсолютно неэффективна. Кроме того, использование некоторых из них может вывести из строя небулайзер;
- лекарственные средства, не имеющие ингаляционных форм и не действующие на слизистую оболочку бронхов (теофиллин, эуфиллин, папаверин, платифиллин, антигистаминные препараты (дифенгидрамин, димедрол и др.));
- системные ГКС (дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон и др.). Ингаляция технически возможна, но действие не будет местным и останется системным, со всеми потенциальными осложнениями [26].

Небулайзерная терапия при обострении бронхиальной астмы

Ингаляции бронхолитических препаратов составляют основу терапии обострений бронхообструктивных заболеваний. Бета-2-агонисты наиболее эффективны при обострениях БА. Применение небулизированного салбутамола у пациентов с обострениями БА рекомендовано всеми мировыми руководствами. При небулайзерной терапии обычно используют однократные дозы салбутамола от 2,5 до 5,0 мг. Как правило, стартовая доза – 5 мг, последующие – 2,5 мг. Ответ на небулизированный салбутамола наблюдается обычно в течение 5–15 минут. Если симптомы не уменьшаются, назначают повторные ингаляции. При тяжелом обострении БА рекомендуется следующая схема: в первый час терапии проводят три ингаляции салбутамола 2,5 мг каждые 20 минут, затем каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые четыре часа. Наиболее частым осложнением при терапии бета-2-агонистами является триада симптомов: тахикардия, гипокалиемия и гипоксемия. Гипоксемия значительно увеличивает риск

сердечно-сосудистых осложнений при введении бета-2-агонистов, поэтому их назначение должно сопровождаться адекватной кислородотерапией, характеризующейся протективным действием.

Эффективность антихолинергического препарата ипратропия бромида при обострении БА уступает таковой бета-2-агонистов, но в ряде случаев его использование в комбинации с бета-2-агонистами может быть эффективно у больных, рефрактерных к монотерапии бета-2-агонистами. Предпосылкой для использования ипратропия бромида при обострении БА служит повышение вагусного тонуса дыхательных путей. Абсолютным показанием к назначению ипратропия бромида при БА является бронхоспазм, вызванный приемом бета-блокаторов и ингибиторов моноаминоксидазы. При обострении БА рекомендуется использовать ипратропия бромид 0,5 мг с помощью небулайзера каждые четыре – шесть часов. К преимуществу терапии ипратропия бромидом относится безопасный клинический профиль. Частота побочных эффектов не превышает 7% (тахикардия, сухость во рту, металлический вкус, головная боль). Комбинированная терапия салбутамолом/ипратропия бромидом или фенотеролом/ипратропия бромидом обеспечивает лучший бронхорасширяющий эффект по сравнению с монотерапией данными препаратами. Дополнительные преимущества терапии салбутамолом/ипратропия бромидом:

- ✓ влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергические препараты – преимущественно на проксимальные, бета-2-агонисты – на дистальные);
- ✓ различный временной профиль действия препаратов (более быстрое начало действия бета-2-агонистов, более длительное действие антихолинергических препаратов);
- ✓ меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого препарата по сравнению с дозами препарата в виде монотера-

пии для достижения аналогичного эффекта).

Наиболее выраженный эффект терапии салбутамолом/ипратропия бромидом отмечается у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 1,0$ л), признаками вирусной инфекции верхних дыхательных путей и пациентов, не принимавших бета-2-агонисты последние шесть часов [5].

Обострение астмы – быстрое и внезапное прогрессирующее состояние, сопровождающееся резким и значительным снижением функции внешнего дыхания. Этот период течения астмы требует активного лечения. При обострениях эффективна интенсивная терапия бета-2-агонистами короткого действия, позволяющая быстро уменьшать симптомы заболевания, улучшать вентиляционные показатели, препятствовать нарастанию дыхательной недостаточности. Выиграв время, то есть достигнув улучшения состояния, можно начинать интенсивную противовоспалительную терапию ГКС [1]. Небулизированные ГКС (суспензии будесонида, беклометазона дипропионата, флутиказона пропионата) при обострении БА рассматриваются как альтернатива системным ГКС, поскольку на фоне их применения риск развития побочных эффектов намного ниже. Небулизированные ГКС оказывают выраженное местное противовоспалительное действие, снижают активность гистамина и метахолина. Противовоспалительное действие обуславливает уменьшение бронхиальной обструкции как на раннем, так и позднем этапе аллергической реакции.

На российском фармацевтическом рынке два ингаляционных ГКС представлены в виде суспензии для ингаляций через небулайзеры: будесонид (Пульмикорт, суспензия, Буденит Стери-Неб) и беклометазон (Кленил УДВ). Эти препараты обладают высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам дыхательных путей,

Дышите глубже!
Живите ярче...

Для детей
с 6 месячного
возраста
и для
взрослых

Создан
для небулайзерной терапии*:

- ✓ Бронхиальной астмы
- ✓ Хронической обструктивной болезни легких
- ✓ Стенозирующего ларинготрахеита (ложного крупа)

Буденит Стери-Неб

- Высокий профиль стерильности с 3-ступенчатой системой «горячего запечатывания»***
- Готов к использованию без разведения*
- До 20% доступнее оригинального препарата**



Будесонид. Суспензия для ингаляций дозированная, 0,25 мг/мл ампулы по 2 мл №20, №60; 0,5 мг/мл ампулы по 2 мл №20, №60.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Торговое название препарата: Буденит Стери-Неб. **Международное непатентованное название:** будесонид. **Лекарственная форма:** суспензия для ингаляций дозированная. **Состав на 1 мл:** будесонид 0,25 мг и 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** глюкокортикостероид для местного применения. Код АТХ: R03BA02. **Показания к применению:** Лечение бронхиальной астмы (в качестве базисной терапии; при недостаточной эффективности β2-адреномиметиков; для снижения дозы пероральных ГКС) в случае неэффективности или невозможности использования будесонида в ингаляторе, нагнетающем препарат в дыхательные пути, или ингаляторе, содержащем препарат в форме порошка; лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к будесониду или к любому другому компоненту препарата; возраст до 6 месяцев. **Способ применения и дозы** (полная информация – см. инструкцию по применению): в случае начала терапии при тяжелом течении бронхиальной астмы, а также на фоне снижения дозы или отмены приема пероральных глюкокортикостероидов: взрослые (включая пожилых) и дети старше 12 лет: обычно 1–2 мг два раза в сутки. Поддерживающая доза составляет 0,5–4 мг/сут. Дети от 6 месяцев до 12 лет: 0,25–0,5 мг два раза в сутки. Поддерживающая доза составляет 0,25–2 мг/сут. При достижении терапевтического эффекта, поддерживающую дозу необходимо снизить до наименьшей дозы, при которой у пациента отсутствуют симптомы заболевания. Взрослые (включая пожилых) и дети от 12 лет: 0,5–1 мг два раза в сутки. Дети от 6 месяцев до 12 лет: 0,25–0,5 мг два раза в сутки. Стенозирующий ларинготрахеит: дети от 6 месяцев и старше: рекомендуемая доза 2 мг/сут одновременно или в 2 приема по 1 мг с интервалом 30 мин. **Побочное действие** (полная информация – см. инструкцию по применению): раздражение и сухость слизистой оболочки глотки, кандидозный стоматит, охриплость голоса, кашель, сухость слизистой оболочки полости рта, неприятные вкусовые ощущения. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Reg. номер:** ЛСР-004200/10 от 13.05.2010. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

Россия,
115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34, факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

teva

BUDN-RU-00118-DOC Реклама

Отпускается по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Буденит Стери-Неб (изменение №4 от 14.01.2013 г., ЛСР-004200/10)

** Зарегистрированные цены на сайте www.girls.rosminzdrav.ru. Сентябрь, 2017.

*** Bradley, A., Probert, S., Sinclair, C.S., and Tallentire, A., Airborne Microbial Challenges of Blow-Fill-Seal Equipment: A case study, PDA J. Pharm. Technol., July/Aug., (1990).



высокой местной противовоспалительной активностью и низким риском развития системных эффектов. В большинстве клинических исследований небулайзерной терапии будесонидом использовали препарат Пульмикорт. Чтобы выяснить, правомерна ли экстраполяция результатов исследований на препарат Буденит Стери-Неб, ученые сравнили фармацевтическую эквивалентность двух препаратов. Буденит Стери-Неб (0,5 мг/2 мл и 1 мг/2 мл) (TEVA, Израиль) и Пульмикорт (0,5 мг/2 мл и 1 мг/2 мл) (AstraZeneca, Великобритания) значимо не различались по компонентному составу, размеру частиц суспензии, распределению частиц генерируемого аэрозоля по размерам, количеству будесонида во вдыхаемой смеси. Таким образом, химико-фармакологические исследования препарата Буденит Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт выявили эквивалентность суспензии будесонида двух производителей по основным показателям, влияющим на терапевтический эффект ИГКС. Прямое сравнение терапевтической эффективности и безопасности препарата Буденит Стери-Неб (TEVA) и Пульмикорта Респулы (AstraZeneca) было проведено в многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании в когорте детей (от пяти до 11 лет 8 месяцев), доставленных в отделения неотложной помощи по поводу обострения БА (исследование III фазы в параллельных группах; 23 исследовательских центра набирали пациентов в шести странах – Эстонии, Израиле, Латвии, Польше, Колумбии и Мексике). Терапия обострения БА включала не менее 1 мг исследуемых препаратов через небулайзер до купирования приступа и затем 0,5 мг два раза в сутки в течение 12 недель. Кроме будесонида пациенты получали небулизированный сальбутамол и кислородотерапию. 302 участника исследования были разделены на группу Буденита Стери-Неб (n = 123), группу

Пульмикорта Респулы (n = 119) и группу плацебо (n = 60). После купирования обострения пациентов из группы плацебо переводили в группу Буденита Стери-Неб. В итоге в поддерживающей фазе исследования 179 пациентов получали Буденит Стери-Неб, 117 – Пульмикорт Респулы. Результаты исследования показали сопоставимую эффективность обоих препаратов как по клиническим критериям, так и по динамике ПСВ. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, наблюдались редко, их частота была сопоставима в группах Буденита и Пульмикорта.

Таким образом, продемонстрированы терапевтическая эквивалентность и схожий профиль безопасности препарата Буденит Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт Респулы, что позволяет взаимно экстраполировать данные, полученные в исследованиях небулизированного будесонида [27].

Сравнительная эффективность и безопасность препаратов Буденит Стери-Неб и Пульмикорт Респулы оценивали в недавно опубликованном исследовании [28], выполненном методом исторического когортного проектирования. Данные отбирались из базы данных США по затребованным медицинским страховым выплатам Clinformatics™ Data Mart и охватывали годичный период до даты коррекции терапии (когда пациенты либо вообще не получали терапию небулизированным будесонидом, либо применяли Пульмикорт Респулы) и годичный итоговый период после нее. Во время итогового периода пациенты принимали Буденит Стери-Неб или Пульмикорт Респулы (по 3109 пациентов в каждой когорте). Первичным критерием оценки была частота обострений астмы. В качестве вторичных конечных точек рассматривались частота связанных с астмой госпитализаций и нежелательные явления. Согласно результатам исследования, различия между когортами по частоте обострений астмы

(откорректированное отношение частот 1,04; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,14) или по частоте связанных с астмой госпитализаций (откорректированное отношение частот 1,10; ДИ 95% 0,99–1,24) были незначительны. В течение итогового периода обострений астмы не зафиксировано у 72,9% пациентов, принимавших Буденит Стери-Неб, и 71,8% пациентов, получавших оригинальный препарат. Связанных с астмой госпитализаций не зарегистрировано у 77,9 и 79,0% пациентов из группы препарата Буденит Стери-Неб и группы препарата Пульмикорт Респулы соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были раздражение горла ($\leq 0,4\%$ пациентов) и хрипоты/потеря голоса (0,02% пациентов). Различия между когортами в отношении нежелательных явлений незначительны.

Таким образом, в данном практическом исследовании показано, что Буденит Стери-Неб не уступает оригинальному препарату по эффективности при длительном регулярном применении и характеризуется сопоставимым с ним профилем безопасности [28].

Следует отметить, что Буденит Стери-Неб зарегистрирован для лечения БА, ХОБЛ и стенозирующего ларинготрахеита у взрослых и детей с шестимесячного возраста [27].

Заключение

Небулайзерная терапия является современным способом доставки препарата в дыхательные пути. Эффективность и безопасность ее применения научно обоснованы. В ряде случаев использование небулайзеров – единственный способ доставки препарата в патологический очаг.

Применение небулайзеров существенно расширяет возможности лечения БА в домашних условиях, уменьшает потребность в госпитализации, позволяет предотвратить развитие тяжелых обострений, что делает их незаменимыми при терапии БА. 🌟



Литература

- GINA, 2016 // www.ginasthma.org.
- GINA, 2007–2016 // www.ginasthma.org.
- Куценко М.А., Чучалин А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике // РМЖ. 2013. Т. 21. № 29. С. 1440–1445.
- Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique // Chest. 2000. Vol. 117. № 2. P. 542–550.
- Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 3. С. 36–42.
- Mathu D.L. Pulmonary tuberculosis. Its aetiology and treatment. London: Balliere Tindall and Fox, 1922. P. 266–269.
- Большая медицинская энциклопедия. М., 1959. Т. 11. С. 389–398.
- Dessanges J.F. A history of nebulization // J. Aerosol Med. 2001. Vol. 14. № 1. P. 65–71.
- Muers M.F. Overview of nebuliser treatment // Thorax. 1997. Vol. 52. Suppl. 2. P. S25–30.
- Копылов Я.М. Лечение дыхательных органов вдыханием медикаментов // Вестник ушных, горловых и носовых болезней. 1913. № 12. С. 762–769.
- Зайцева О.В. Лечение туманом // Медицинский вестник. 2013. № 6 (619). С. 9–10.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
- Зарембо И.А. Небулайзерная терапия хронической обструктивной патологии легких: методические рекомендации для врачей. СПб., 2003.
- Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Потапова М.О. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких // РМЖ. 2006. Т. 14. № 7. С. 521–524.
- Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Зайцева С.В. Аэрозольная терапия в лечении бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. 2000. № 3. С. 28–31.
- Hess D.R. Nebulizers: principles and performance // Respir. Care. 2000. Vol. 45. № 6. P. 609–622.
- Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol // Respir. Care. 2002. Vol. 47. № 12. P. 1406–1416.
- O'Callaghan C., Barry P.W. The science of nebulised drug delivery // Thorax. 1997. Vol. 52. Suppl. 2. P. S31–44.
- Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // РМЖ. 2002. № 5. С. 255–261.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. № 4. С. 41–45.
- Smaldone G.C., Berg E., Nikander K. Variation in pediatric aerosol delivery: importance of facemask // J. Aerosol Med. 2005. Vol. 18. № 3. P. 354–363.
- Sangwan S., Gurses B.K., Smaldone G.C. Facemasks and facial deposition of aerosols // Pediatr. Pulmonol. 2004. Vol. 37. № 5. P. 447–452.
- Erzinger S., Schuepp K.G., Brooks-Wildhaber J. et al. Facemasks and aerosol delivery in vivo // J. Aerosol Med. 2007. Vol. 20. Suppl. 1. P. S78–83.
- Smaldone G.C., Sangwan S., Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols // J. Aerosol Med. 2007. Vol. 20. Suppl. 1. P. S66–75.
- Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине // Пульмонология. 2011. № 6. С. 17–41.
- Трушенко Н. Небулайзерная терапия: практическое руководство // Астма и аллергия. 2015. № 4. С. 23–26.
- Терехова Е.П., Терехов Д.В. Место небулайзерной терапии в лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания // Астма и аллергия. 2015. № 4. С. 13–20.
- Price D.B., Gefen E., Gopalan G. et al. Real-life effectiveness and safety of the inhalation suspension budesonide comparator vs the originator product for the treatment of patients with asthma: a historical cohort study using a US health claims database // Pragmat. Obs. Res. 2017. Vol. 8. P. 69–83.

Possibilities of Bronchial Asthma Nebulizer Therapy

Ye.P. Terekhova¹, O.S. Bodnya¹, D.V. Terekhov², N.M. Nenasheva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia

Contact person: Yekaterina Petrovna Terekhova, e.p._terekhova57@mail.ru

The advantage of inhalation therapy, which efficacy and safety is of no doubt today, is the drug delivery directly into the respiratory tract. In some cases, the use of nebulizers is the only way to bring the drug in the pathological focus. The use of nebulizers significantly widens the possibilities of treatment of bronchial asthma at home, reduces the need for hospitalization and prevents the development of severe exacerbations.

Key words: bronchial asthma, nebulizer therapy, nebulizer